



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809312. X

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649570A

[22] 申请日 2003.3.12 [21] 申请号 03809312. X

[30] 优先权

[32] 2002.3.12 [33] IT [31] MI2002A000515

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002537 2003.3.12

[87] 国际公布 WO2003/075894 英 2003.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.25

[71] 申请人 亚戈特克股份公司

地址 瑞士穆特滋

[72] 发明人 U·孔特 L·马吉

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

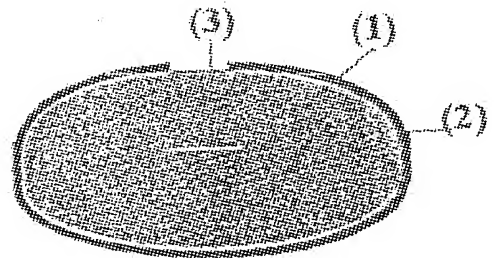
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 1 页

[54] 发明名称 控制活性成分释放的系统

[57] 摘要

本发明公开了一种按照预先设计的速率和时间释放一种或多种活性物质的新释放系统。该系统由药用片剂构成，用对水性液体不渗透性且不溶于其中的聚合物材料对所述片剂进行包衣；在包衣膜上，采用适当功率和强度的激光束切割出精确几何尺寸和形状的一个或多个切口，籍此治疗系统内的活性成分以预定的速率和时间从片剂表面的非包衣部分释放。本发明也公开了生产此类系统的技术。



1. 一或多个活性成分的片剂形式的口服治疗系统,其特征为含有活性成分的核完全被不溶于且非渗透性水性液体的聚合物膜包裹,膜表面切割出一个或多个切口,这些切口界定了预定的尺寸和形状的面积,该面积是所需活性成分释放速率和过程的函数,当所述治疗系统与水性液体接触时切口包衣膜的表面脱落,切口所界定的包衣膜表面下的核内的活性成分发生释放。

2. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核包括一或多个能调节活性成分释放的聚合物。

3. 根据权利要求 2 的治疗系统,其中所述聚合物占所述核总重量的 1 %- 90%。

4. 根据权利要求 3 的治疗系统,其中所述聚合物占所述核总重量的 5%-50%。

5. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核另外含有一或多种崩解剂和/或超崩解剂。

6. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核另外含有一或多种泡腾混合物。

7. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核另外含有亲水的稀释剂和/或湿润剂。

8. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核另外含有疏水的稀释剂。

9. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述核另外含有一或多种选自粘合剂、润滑剂、缓冲剂、抗粘合剂、助流剂和增塑剂的物质。

10. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述不溶包衣膜含有一或多种增塑物质。

11. 权利要求 1 的治疗系统,其中所述不溶包衣膜占片剂总重量的 0.2% -30%。

12. 权利要求 11 的治疗系统,其中所述不溶包衣膜占片剂总重量的 2%-25%。

13. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中所述切口界定的面积占包衣膜总表面积的 2%-80%。

14. 根据权利要求 13 的治疗系统, 其中所述切口界定的面积占包衣膜总表面积的 5%-70%。

15. 权利要求 1 的治疗系统, 其中在所述不溶包衣膜上涂覆另一种非胃溶而肠溶的聚合包衣。

16. 制备权利要求 1 的治疗系统的方法, 其特征在于用激光在包衣膜上切割出切口。

17. 权利要求 16 的方法, 其中采用功率 20 W 的 CO₂ 激光装置在包衣膜上切割切口。

控制活性成分释放的系统

5 活性物质在特定的作用位置释放及这样的活性物质在由适当的体外的控制试验方法所预定的时间间隔内以预定的速率释放的可能性，无疑地构成了制药技术发展中的一个主要领域。

事实上，这类研究已经进行及并继续在许多应用领域进行，这些领域包括药物、饮食添加物及抗寄生试剂的控制释放，肥料、除草剂、杀虫剂、
10 杀蜗牛药和/或某些农业及兽医领域中的特殊保护试剂的延长释放。然而，此领域最具有革新意义的研究无疑是对于人类用的药物的研究。

在上一个十年中，以高投资高风险为特征的对新活性分子研究的困难性(New Chemical Entities)，已促使制药工业研究并发展了新的系统和装置，用来以可控制的和预定的速率释放已知的活性物质。这种方法有时可以
15 以使治疗效果获得惊人的改善。

另外，这些新的药物输送系统及装置特别容易被患者接受，它们使得目标治疗给药剂量方案简化并给使用者带来显著的利益，对于慢性疾病的治疗，给药可减为一天一次，从而显著增加了患者、特别是老年患者的依从性。

20 药物形式和/或控制释放系统的一个基本的新颖之处在于这样的可能性：药物(即活性物质)在特定的作用位置及以通过适当的在体外的控制试验而预定的速率释放其活性物质。

事实上，能够在预定的时间间隔内以恒定速率释放活性物质的药物形式及治疗系统是最发达的领域之一。能够以可控制速率在体内释放负载的
25 活性成分的系统带来的许多治疗优势是明显的，例如在延长的时间治疗窗口内维持恒定的血浆浓度，从而避免了与重复地给入常规(快速释放)药物有关的血浆水平的波动并减少了副作用和不希望有的症状。

在口服药物形式中，改进药物的释放(控制并减缓)最难解决的问题之一，是控制在水性环境中具有高溶解性的活性成分或活性物质的释放。

在制药领域，已有许多专利描述了能以零级动力学释放活性成分的药物形式的制备方法，即在预定的时间段内以恒定速率释放活性成分。

具体而言，设计了许多已知的用于治疗实施方案，在它们的最简单的实施方案中，含有药物的亲水基质及适当的聚合赋形剂，能以调节的形式(如缓释形式)释放活性成分。在这样的基质系统中，活性成分分布于聚合基质中；活性成分释放的机制取决于基质组分的物理-化学性质。

这种基质系统可分为：

- 惰性基质，
- 亲水的可凝胶化基质，和
- 10 -亲水的可侵蚀基质。

总的来说，药物从聚合基质中释放的速率可由 Fick 第一定律描述：

$$\frac{DM}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{h}$$

其中 DM/dt =单位时间药物释放量， A =释放面积， D =扩散系数， K =药物分配系数， $\Delta C=(C-C_s)$ 扩散层两末端浓度梯度， h =扩散层厚度。

在制药领域，采用压制的方法生产的凝胶化和/或侵蚀的亲水的基质，
15 由于其产品的简单性和低成本而成为最广泛使用的口服改进释放系统。

然而它们也有不利之处，特别是负载的活性成分不能以恒定的速率释放而是在一段时间内变化：当基质与水性液体或体液接触时，释放速率很高并逐步减小，当系统用尽时，在最终阶段释放变得非常低。

给药后，从这些系统获得的血浆药物水平可较高但在一段时间内不恒定。
20 这种释放机制可在起始阶段造成“脉冲效应(burst effect)”，导致这些系统应当避免的快速吸收及可能的不希望有的副作用。这种现象与药物剂型的固有特征及片剂的释放暴露表面积直接有关，该暴露表面积在过程初期非常大并在一段时间内逐步减少。

已有许多这样的药物形式的实例在文献中全面描述，例如 L. F. Prescott 及 W. S. Nimmo 的“Novel drug delivery and its therapeutic application”，J. Wiley-New York 1989，及 S. Dumitriu 的“Polysaccharides in medicinal applications”M. Dekker-New York 1996。
25

药物应用涉及适于不同的给药途径的药物形式，例如口服、皮下、阴道和眼睛。由于口服给药的重要性及其广泛使用，决定了大量的各种不同的实施方案要通过胃肠途径。

除了基质系统（它是简单且最容易的改进活性物质的释放方法），技术研究已发展更复杂和复合的系统，其中值得一提的是在美国专利号 4,160,020 中描述的 OROS 系统。该系统由含有分布在渗透试剂中的药物的核构成，该核带有硬的半渗透包衣，其作用如同允许水通过但不许活性成分溶解的渗透隔膜。在包衣上制成小的标准孔。当系统浸入水性溶液或体液时，水进入系统内部产生一个压力(渗透压)，从而推动活性物质，或最好为活性物质的浓缩溶液，从标准孔流出。当系统达到平衡后释放速率为恒定值。

然而，如上所述系统对低溶解性分子并不容易实现，例如，适于负载 90 mg 硝苯吡啶(极难溶药物)的渗透系统约为 1300 mg，由一个直径大于 13 mm 的片剂组成，这显然不易服用并不符合患者的顺从性要求。

发明内容

申请人出乎意料地发现了一个新的口服药物形式，它能够以恒定速率在某些时间段释放一或多个活性成分或生物活性物质，该时间段可通过适当的体外的试验预定。该药物形式可以克服已知所述系统的上述缺点，特别是 OROS 系统的不方便之处。

本发明治疗系统的形态及功能特征将在如下详细描述中举例说明。

附图说明

图 1 及图 2：本发明片剂的横截面，显示了核(1)、包衣膜(2)及界定不同尺寸面积的切口(3)。

发明详述

如图 1 及图 2 中表示的本发明释放系统为片剂，其含有涂有不溶于及非渗透水的聚合材料包衣的核，其特征为在所述包衣上制成一或多个界定

了精确预定的几何形状和尺寸的区域切口。当系统与水或体液接触时，切口内部分包衣脱落，通过剩余未覆盖的表面释放治疗系统所含有的活性成分。

切口优选采用激光束制取。

5 本发明治疗系统采用通用生产技术、特别是系统的包衣切口由激光束生产，因此可直接放大为工业规模的生产。

除活性物质外，核可含有其它成分，如赋形剂及不同的溶解度、不同的亲水性、不同的水化作用、侵蚀和/或凝胶化速率的聚合材料。

10 这类片剂通常被称为改进释放的聚合基质，并优选用于生物活性物质的口服。

本发明片剂配方含有不同百分比的亲水的和/或亲脂的聚合材料，其特征在于按照通过适当的体外试验预定的动力学通过片剂的结构调节活性物质的释放。

15 本发明片剂的一个特征在于核的制备，除活性成分外，制备中也采用能够调节(减缓和/或加速)活性成分释放的聚合物。

20 活性成分可采用非甾体抗炎药(NSAID)，如双氯芬酸钠、吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、二氟尼柳、吡罗昔康(pyroxicam)、萘普生、氟比洛芬、托美丁钠，或者为抗炎类固醇或睡眠诱导药物和镇定药，如安定、硝西泮、氟西泮、奥沙西泮、利眠宁、美达西泮、劳拉西泮，控制高血压的活性成分例如 Ace 抑制剂或钙拮抗剂，如依那普利、硝苯地平、尼群地平、尼卡地平、硫氮革酮、普萘洛尔、阿替洛尔、吲哚洛尔、派唑嗪、雷米普利、螺普利、螺内酯、methypranolol、吗西多明、莫索尼定、纳多洛尔、萘呋洛尔、左旋多巴、美托洛尔、噻吗洛尔，或者为抗组胺和/或抗哮喘药，如麻黄素、特非那定、teofilline、氯苯那敏，或单独或者联合的 β -丙氨酸类
25 抗生素及它们的衍生物，例如氨苄青霉素、阿莫西林、头孢雷定及其盐或衍生物，及特别是与 β -actamase 有关的抑制剂如克拉维酸。

在所述聚合基质内可负载：治疗慢性疾病的活性物质如心血管系统活性药物、抗心律不齐药、心兴奋药、血管扩张剂、抗高血压药、具有中枢或外周作用的抗肾上腺素物质或作用于平滑肌肉系统的物质、作用于肾

素-血管紧张素系统的物质、抗高血压药及利尿剂的联合、利尿剂、治疗阿尔茨海默氏病和帕金森氏病的抗帕金森氏病药物。

片剂(核)的制备可通过通常的粉末或颗粒的混合物压制技术实现,工作压力在 1000 - 5000 kg/cm² 之间。

5 制备所述基质(或核)所用的聚合物可为例如聚乙烯吡咯烷酮、分子量为 2000 - 4000000 的羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基酰胺、甲基丙烯酸钾-二乙烯基苯共聚物、聚乙烯醇、分子量为 2000 - 4000000 的羟丙基纤维素、分子量 100-10000000 的聚氧乙烯(PEO)、羧乙烯基聚合物、分子量 10000 - 1000000 的聚乙烯醇、葡聚糖、小核菌葡聚糖
10 (Scleroglucan)、甘露聚糖、角叉菜胶、半乳甘露聚糖、吉兰胶、黄原胶、藻酸及其衍生物、聚酐、聚氨基酸、聚(甲基乙烯醚/马来酐)、羧甲基纤维素及衍生物、乙基纤维素、甲基纤维素及常用纤维素衍生物、酰胺、淀粉衍生物、 α -、 β -、 γ -环糊精以及糊精衍生物和上述聚合物的共聚物。

所述聚合物占基质(或核)总重量的 1 - 90%, 优选 5%-50%。

15 所有提及的聚合物可由不同的药物上可接受的形式商业获得,以不同的物理-化学性质为特征,并有不同的溶解度及凝胶化性质。

具体而言,关于羟丙基甲基纤维素,可采用不同分子量(1000 - 4000000)及不同的取代度的不同类型的各类聚合物。所述羟丙基甲基纤维素类型依据其粘性或在聚合链上的取代度(D. S.)而有不同的特征,且普遍的易侵蚀
20 或凝胶化。

在核内,也可以使用有利于物质释放的崩解剂,例如本领域技术人员熟知的广泛用于制药领域的崩解剂和/或超崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、氨基乙醇酸钠及微晶纤维素。

为有利于活性物质的释放,也可使用本领域技术人员所知的药学可接受
25 的泡腾混合物。

新的实施方案基本特征之一为:除了先前引用的亲水聚合物外,配方中可采用亲脂的和/或亲水亲油的物质,其中亲水的部分可以多元醇为代表,亲脂的部分以不饱和的或饱和的脂肪酸为代表,形式为氢化植物油。

通过酯化作用,或 PEG 分子或甘油或其它多元醇对氢化植物油的部

分醇解作用，获得亲水部分与脂类链的连接。如此获得的化合物具有不同的亲水度，可通过测定亲水-亲油平衡(HLB)值评价。可用的化合物有：HLB 值为 1-2 的三甘油酯、HLB 值为 2-3 的二甘油酯、HLB 值为 3-4 的单甘油酯、HLB 值为 6-15 的 PEG 二酯、HLB 值为 10-17 的 PEG 单酯、
5 HLB 值为 1-2 的三甘油酯。实际上，HLB 值越高，亲水特征越强，显然亲脂的特征则越低。

最后，药物常用的赋形剂可用于本发明的核，例如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、木糖醇、滑石、硬脂酸、苯甲酸钠、硬脂酸镁、胶体硅及其它，例如单硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、石蜡，单、二或三取代的甘油酯、棕
10 榈酰基硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯及鲸蜡醇。

当需要有利于水和/或水性液体渗透入核时，加入亲水的稀释剂，例如甘露醇、乳糖、不同来源的淀粉、山梨糖醇、木糖醇，湿润剂和/或有利于水渗透至团状物质的试剂也可加入制剂中。

另一方面，需要减缓水和/或水性液体渗透入核时，加入疏水的稀释剂，
15 例如单硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、石蜡，单、二或三取代的甘油酯。

另外，可在核中使用稀释剂、粘合剂、润滑剂、缓冲剂、抗粘合剂、助流剂、增塑剂及其它可给予所述层需要的特征的物质，将在如下实施例更详细地举例说明。

构成本发明新的释放系统的核的片剂可以在包衣盘内或通过另外的
20 工业应用方法完全膜包衣，适当的非渗透性及不溶包衣可阻止活性成分从包衣表面释放。

对于所述片剂的包衣膜，可以采用在水中不溶的聚合材料，例如丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及乙基纤维素。

膜包衣过程可通过传统方法在包衣盘内、在打孔盆或在流化床上按照
25 本领域技术人员已知的方法实现。

为了在整个片剂表面获得均匀的包衣，在包衣成分的溶液或悬浮液中可使用增塑剂物质，例如柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸乙酯、邻苯二甲酸丁酯、癸二酸二乙酯、丙二醇、不同分子量的聚氧乙烯醇、蓖麻油。

另外，按照包衣的特征可选用着色剂和/或改变透光性的物剂。

在激光束切割操作之前,所述包衣占片剂总重量的 0.2 - 30%, 优选 2%-25%。

5 仅在包衣上切割一或多个界定了精确预定的几何形状和尺寸的区域
的切口;切口可在片剂包衣任一部分切割, 优选一个表面, 其尺寸为包衣
总表面积的 2% - 80%, 优选 5% - 70%。

激光束在包衣膜上切割下精确切口, 界定了几何形状(圆形为最简单的
例子)和精确预定尺寸的区域, 而未伤及其下片剂。激光束可切割片剂的一个
表面或两面的包衣, 由一或多个切口获得自由的表面积, 以通过溶出作
用在预定的时间间隔内按需要的速率释放活性物质。

10 包衣表面的切口使得溶出液可以渗透。系统与水或体液接触时, 核基
质系统的成分开始受到侵蚀和/或者开始缓慢凝胶化, 随之抬高了切口周围
的部分膜, 该部分脱落, 暴露了核表面, 使得含有活性物质的核发生溶出
作用。

15 本发明新的控制释放系统有如下特征: 片剂中活性成分仅能通过包衣
上的孔产生溶出作用而释放, 因此, 其速度由曝露面积而不是由渗透压决
定。

更准确地说, 药物剂量仅能通过包衣上的孔开始释放, 其速度取决于
它与水或体液的接触面积, 所以, 在孔为圆形的情况下, 由孔的直径决定。

20 根据本发明的另一个实施方案, 在如上所述有一个或多个切口的膜包
衣片剂上可涂覆另一种非胃溶而肠溶的聚合包衣, 这种包衣可采用例如丙
烯酸及甲基丙烯酸共聚合物、醋酸-邻苯二甲酸纤维素、醋酸-丙酸纤维
素、苯三酸纤维素以及其他天然的、合成的或半合成的纤维素衍生物、羟
丙基纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素衍生物, 如醋酸琥珀酸羟丙基甲基
纤维素制备。

25 因为在胃内环境下系统中所负载的活性物质不能释放且只有在肠内
肠溶包衣开始溶解时系统才产生作用, 所以它产生了另外一种可控制的释
放。只有在包衣溶解之后, 所负载的活性成分才能通过非渗透性聚合包衣
上的孔释放。

这种构造的片剂只能允许活性物质在肠内释放, 甚至可用于肠道远端

部分的药物释放，如结肠或直肠部分的释放。

本发明的另一个目标是提供生产上述治疗系统的方法。该方法包括按照本领域熟知的传统技术制备包衣片剂，随后用激光束在片剂的包衣上切割切口。

- 5 具体而言，将膜包衣片剂置于一个水平盘内并用激光束在其一表面切割。暴露于激光束的时间长短根据所述膜的厚度和激光发生系统的功率来决定。例如，功率为 20W 的激光切割系统约需 100 毫秒以切割约 100 μm 厚的包衣膜。

- 10 本发明释放系统的有利之处在于负载的活性成分以预定的方式释放，因而相对于传统的释放形式可负载减少数量的药物，避免了药物“倾泻 (dumping)”现象；因此，活性成分控制释放的本发明释放系统可以满足特殊的治疗需求。

- 15 在下述实施例中，将对本发明治疗系统的形态及功能特征作更详细的描述。具体而言，制备了含有可溶性活性成分的基质系统。然后对所述基质系统用不溶包衣物(例如乙基纤维素的包衣物)进行完全包衣，在其上涂覆另一种非胃溶而肠溶的包衣(例如由丙烯酸及甲基丙烯酸共聚物的包衣物)，此为任一本领域技术人员所熟知。

下面的实施例及如上所述药物形式获得结果，更好地显示了新系统的概念及功能特征。

- 20 实施例 1: 制备 5000 片含有 120 mg 地尔硫革活性成分的片剂

1.a-基质成分

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| 地尔硫革 HCl | 120.0 mg |
| 羟丙基甲基纤维素 (Methocel [®] E4M) | 60.0 mg |
| 乳糖 (FU) | 60.0 mg |
| 25 甲基纤维素 (Methocel [®] A4) | 0.7 mg |
| 硬脂酸镁 (FU) | 2.0 mg |
| 胶体硅(Siloyd [®] 244) | 1.0 mg |
| 总量 | 243.7 mg |

在 V 形混合器内将适当量的地尔硫革与乳糖及羟丙基甲基纤维素

(Methocel[®] E4M)混合;用甲基纤维素水溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。加入硬脂酸镁和胶体硅后在 V 形混合器内混合所得物质 15 分钟。

5 如此所得的颗粒用于片剂的制备,在如下 1.b 中将详细说明。

1.b-片剂的制备

在旋转压片机(Piccola-Ronchi-Milan)的进料斗装入根据上述方法和本领域技术人员已知的方法所制得的颗粒。

10 压片机器上配备直径 10.0 mm 的圆形模,以制备含有 243.7 mg 活性成分(等于 120 mg 地尔硫革)的片剂。

1.c-膜包衣

包衣物组成百分比:

丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物(Eudragit [®] L30 D-Rohm- Pharma-D)	18.50 %
滑石 (C. Erba, Milan, I)	5.60%
15 柠檬酸三乙酯 (C. Erba, Milan, I)	1.80%
水	74.10%
总计	100%

20 在一个快速包衣的包衣盘内(Manesty Accela-Cota)采用"air-less"系统进行喷雾包膜操作,包衣溶液为溶解了柠檬酸三乙酯的丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物(Eudragit[®] L 30 D)的 30%水溶液分散系。

按照本领域技术人员已知的技术,在空气入口温度约 40-50℃下操作,获得如上所述聚合材料的均匀包膜的片剂。

1.d-切割包衣膜

25 将按 1.c 所述的方法制备的包膜片剂置于水平盘中,使其一表面准确地地位于功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统所产生的激光的下方。

在片剂(包衣)一个表面的正中心切割直径 5.0 mm 或 7.0 mm 圆形切口。

切割时间约为 100 毫秒,深度约 100 μm,为包衣膜的厚度。

1.e-溶出试验

按如上实施例 1. c 和 1.d 所述的方法制备的释放系统，即分别为非包衣片剂及圆形切割包衣片剂（直径为 5.0 mm 或 7.0 mm），用于研究评估其活性成分的释放特征。

采用装置 2, 浆状(在 USP XXII 中所描述的), 转速 100 r. p. m. 及 pH 1.0 盐酸 1 升作为溶出液。采用自动取样及读取系统(Beckman)在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测定，从而测定活性成分的释放。释放系统与水溶液接触时，激光切口内的部分包衣因片剂的轻微膨胀而抬高，暴露出直径 5.0 mm (相当于 19.5 mm²)或 7.0 mm (相当于 38.5 mm²)的圆形的核表面。

表 I 说明了所进行的试验结果。

表 I

	%释放	%释放	%释放
时间(min)	非包衣片剂	19.5 mm ² 孔	38.5 mm ² 孔
30	19.6	0.7	1.9
60	32.8	2.4	4.0
120	48.7	4.7	8.7
240	74.2	9.1	19.8
360	91.0	12.6	27.2
480	100.7	16.2	34.5
720		20.1	50.9
960		28.7	64.3
1200		42.0	78.9

从表 I 所示的结果看出，显然非包膜片剂在约 7-8 小时释放完活性成分。相对于非包衣片剂，切割的包衣片剂显示出活性成分以可控速率释放。包衣上的孔可以决定释放不同的速率。在相同成分下，从有 7.0 mm 圆孔包衣 (相当于 38.5 mm²)片剂释放活性成分的速率比从有 5.0 mm 圆孔包衣 (相当于 19.5 mm²) 片剂中要大。

这种结果完全符合本发明的目的。必须强调活性成分从非包衣片剂中释放要快得多。

实施例 2: 制备 5000 片含有 120 mg 地尔硫革活性成分的片剂

采用了较低分子量的羟丙基甲基纤维素以获得与实施例 1 结果不同的

活性成分释放速率。

2. a-基质成分

地尔硫革 HCl	120.0 mg
羟丙基甲基纤维素 (Methocel® E50)	60.0 mg
乳糖 (FU)	60.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (Plasdone® K30-I. S. P.)	8.0 mg
硬脂酸镁 (FU)	1.0 mg
胶体硅(Siloyd® 244)	0.5 mg
总量	249.5mg

在 V 形混合器内将适当量的地尔硫革与乳糖及羟丙基甲基纤维素 (Methocel® E50)混合 15 分钟;用聚乙烯吡咯烷酮的氢醇溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 35 目的筛网后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。加入硬脂酸镁和胶体硅后在 V 形混合器内混合所得物质 15 分钟。

如此所得的混合物用于片剂的制备,在如下 2.b 中将详细说明。

2. b-片剂的制备

在旋转压片机(Piccola-Ronchi-Milan)的进料斗装入根据上述方法和本领域技术人员已知的方法所制得的颗粒。压片机器上配备直径 10.0 mm 的圆形模,以制备含有 249.5mg 活性成分(等于 120 mg 地尔硫革)的片剂。

2. c--膜包衣

包膜组合百分比:

Surelease® (Colorcon® U. K)	70.00 %
水	30.00 %
总计	100%

在一个快速包衣盘内(Manesty Accela-Cota)采用 "air-less" 系统进行喷雾包膜操作,包膜溶液为 70% Surelease® 水溶液分散系。这种包膜物质分散系可商业获得;它是乙基纤维素的水溶液分散系,并含有癸二酸二乙酯作为增塑剂及油酸作为稳定剂。水溶液分散系在使用前用水稀释。

2. d-切割包衣膜

将按实施例 2. c 所述的方法制备的包膜片剂置于水平盘中，使其一表面准确地位于功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统所产生的激光的下方。

在片剂(包衣)的一个表面的正中心切割直径 5.0 mm 或 7.0 mm 圆形切口。

5 切割时间约为 100 毫秒，深度约 100 μ m，为包衣膜的厚度。

2. e-溶出试验

按如上实施例 2. c 和 2.d 所述的方法制备的释放系统，即分别为非包衣片剂及圆形切割包衣片剂（直径为 5.0 mm 或 7.0 mm），用于研究评估其活性成分的释放特征。

10 采用装置 2, 桨状(在 USP XXII 中所描述的), 转速 100 r. p. m. 及 pH 1.0 盐酸 1 升作为溶出液。采用自动取样及读取系统(Beckman) 在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测定，从而测定活性成分的释放。释放系统与水溶液接触时，激光切口内的部分包衣因片剂的轻微膨胀而抬高，暴露出直径 5.0 mm (相当于 19.5 mm²)或 7.0 mm (相当于 38.5 mm²)的圆形的核表面。

15 表 II 说明了所进行的试验结果。

表 II

		释放%	释放%	释放%
	时间(分钟)	非包衣片剂	19.5 mm ² 孔	38.5 mm ² 孔
	15	19.5	0	0
20	30	39.4	1.2	3.5
	60	72.5	3.8	12.7
	90	93.1	8.1	22.8
	120	100.8	12.6	32.5
	180		23.3	50.7
25	240		38.7	68.4
	300		59.5	88.2
	360		80.5	95.6
	420		93.8	96.0
	480		97.8	98.8
30	540		98.3	
	600		99.4	

从表 II 所示的结果看出,显然非包膜片剂在约 2 小时释放完活性成分。相对于非包衣片剂,切割的包衣片剂显示出活性成分以可控速率释放。包衣上的孔可以决定释放不同的速率。在相同成分下,从有 7.0 mm 圆孔包衣(相当于 38.5 mm²)片剂释放活性成分的速率比从有 5.0 mm 圆孔包衣(相当于 19.5 mm²)片剂中要大。

这种结果完全符合本发明的目的。

实施例 3: 制备 5000 片含有 180 mg 地尔硫革活性成分的片剂

3.a--基质成分

	地尔硫革HCl	180.0 mg
10	羟丙基甲基纤维素 (Methocel [®] E50)	90.0 mg
	乳糖 (FU)	90.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮 (Plasdone [®] K30-I. S. P.)	12.0 mg
	滑石 (FU)	4.0 mg
	硬脂酸镁 (FU)	2.0 mg
15	胶体硅(Siloyd [®] 244)	0.5 mg
	总量	378.5 mg

在 V 形混合器内将适当量的地尔硫革与乳糖及羟丙基甲基纤维素 (Methocel[®] E50)混合 15 分钟;用聚乙烯吡咯烷酮的氢醇溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。加入滑石、硬脂酸镁和胶体硅后在 V 形混合器内混合所得物质 15 分钟。

如此所得的混合物用于片剂的制备,在如下 3.b 中将详细说明。

3. b-片剂的制备

在旋转片压机 (Piccola-Ronchi-Milan)的进料斗装入根据上述方法和本领域技术人员已知的方法所制得的颗粒。

压片机器上配备直径 10.0 mm 的圆形模,以制备含有 378.5 mg 活性成分 (等于 180 mg 地尔硫革)的片剂。

3. c-膜包衣

包膜组合百分比:

丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物(Eudragit® L30 D-Rohm- Pharma-D)	18.50 %
滑石 (C. Erba, Milan, I)	5.60%
柠檬酸三乙酯 (C. Erba, Milan, I)	1.80%
水	74.10%
5 总计	100%

在一个快速包衣盘内(Manesty Accela-Cota)采用"air-less"系统进行喷雾包膜操作, 包衣溶液为溶解了柠檬酸三乙酯的丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物(Eudragit® L 30 D)的 30%水溶液分散系。

按照本领域技术人员已知的技术, 在空气入口温度约 40-50℃下操作, 10 获得如上所述聚合材料的均匀包膜的片剂。

3. d-切割包衣膜

将按如上实施例 3. c 所述的方法制备的包膜片剂置于水平盘中, 使其一表面准确地位于功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统所产生的激光的下方。

在片剂(包衣)一个表面的正中心切割直径 5. 0 mm 或 7.0 mm 圆形切 15 口。

切割时间约为 100 毫秒, 深度约 100 μm, 为包衣膜的厚度。

3. e-溶出试验

按如上实施例 3. c 和 3.d 所述的方法制备的释放系统, 即分别为非包衣片剂及圆形切割包衣片剂(直径为 5. 0 mm 或 7.0 mm), 用于研究评估 20 其活性成分的释放特征。

采用装置 2, 浆状(在 USP XXII 中所描述的), 转速 100 r. p. m. 及 pH 1.0 盐酸 1 升作为溶出液。采用自动取样及读取系统(Beckman) 在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测定, 从而测定活性成分的释放。释放系统与水溶液接触时, 激光切口内的部分包衣因片剂的轻微膨胀而抬高, 暴露出直径 5.0 25 mm(相当于 19.5 mm²)或 7.0 mm(相当于 38.5 mm²)的圆形的核表面。

表 III 说明了所进行的试验结果。

表 III

	时间(min)	%释放	%释放	%释放
		非包衣片剂	19.5mm ² 孔	38.5 mm ² 孔
5	60	44.3	5.5	10.2
	120	77.9	15.1	23.8
	180	98.8	24.6	40.1
	240	99.6	38.0	57.9
	300	99.8	50.8	72.0
10	360	100.2	66.0	85.3
	420	101.0	77.2	93.0
	480	101.0	87.0	98.8
	600	101.0	100.1	100.3

从表 III 所示的结果看出，显然非包膜片剂在约 3-4 小时释放完活性成分。相对于非包衣片剂，切割的包衣片剂显示出活性成分以可控速率释放。包衣上的孔可以决定释放不同的速率。在相同成分下，从有 7.0 mm 圆孔包衣 (相当于 38.5 mm²) 片剂释放活性成分的速率比从有 5.0 mm 圆孔包衣(相当于 19.5 mm²) 片剂中要大。这种表现完全符合本发明的目的。

这种结果完全符合本发明的目的。

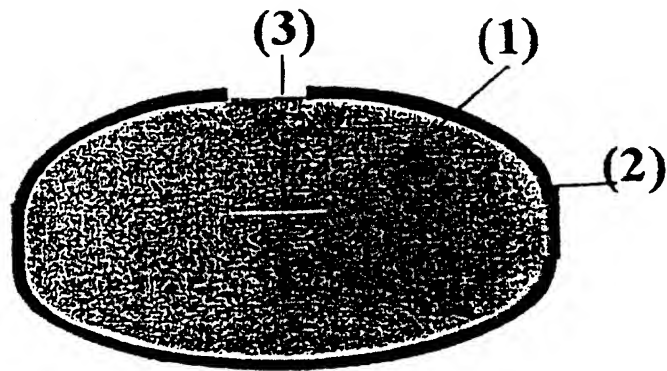


图. 1

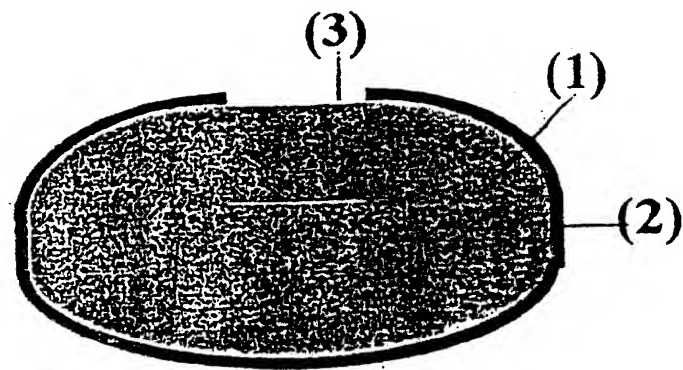


图. 2